

(案)

## 農薬評価書

# オキシデメトンメチル

2010年3月26日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

1	目次		頁
2			頁
3	○ 審議の経緯	.....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿	.....	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	.....	4
6	○ 要約	.....	5
7			
8	I. 評価対象農薬の概要	.....	6
9	1. 用途	.....	6
10	2. 有効成分の一般名	.....	6
11	3. 化学名	.....	6
12	4. 分子式	.....	6
13	5. 分子量	.....	6
14	6. 構造式	.....	6
15	7. 開発の経緯	.....	6
16			
17	II. 安全性に係る試験の概要	.....	7
18	1. 動物体内運命試験	.....	7
19	(1) ラット①	.....	7
20	(2) ラット②	.....	8
21	(3) ヤギ	.....	9
22	(4) ニワトリ	.....	9
23	2. 植物体内運命試験	.....	10
24	(1) りんご	.....	10
25	(2) キャベツ	.....	12
26	(3) てんさい	.....	13
27	(4) 後作物	.....	13
28	3. 土壌中運命試験	.....	14
29	(1) 好氣的土壌中運命試験①	.....	14
30	(2) 好氣的土壌中運命試験②	.....	15
31	(3) 好氣的土壌中運命試験③	.....	15
32	(4) 好氣的土壌中運命試験④	.....	16
33	(5) 嫌氣的土壌中運命試験	.....	16
34	(6) 好氣的湛水土壌中運命試験	.....	16
35	(7) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	.....	17
36	(8) 土壌表面光分解試験	.....	18
37	(9) 土壌吸着試験	.....	18
38	(10) 土壌溶脱試験①	.....	19

1	(1 1) 土壌溶脱試験②	19
2	(1 2) 土壌溶脱試験③	19
3	4. 水中運命試験	19
4	(1) 加水分解試験①	19
5	(2) 加水分解試験②	20
6	(3) 加水分解試験③	21
7	(4) 水中光分解試験①	21
8	(5) 水中光分解試験②	21
9	5. 土壌残留試験	21
10	6. 作物残留試験	22
11	7. 一般薬理試験	22
12	8. 急性毒性試験	22
13	(1) 急性毒性試験（原体）	22
14	(2) 急性毒性試験（代謝物 M02）	22
15	(3) 急性神経毒性試験（ラット）	23
16	(4) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）	23
17	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
18	10. 亜急性毒性試験	24
19	(1) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	24
20	(2) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）	26
21	(3) 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）	25
22	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
23	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	26
24	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	26
25	(3) 2 年間発がん性試験（マウス）	28
26	12. 生殖発生毒性試験	29
27	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①	29
28	(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②	31
29	(3) 発生毒性試験（ラット）	32
30	(4) 発生毒性試験（ウサギ）	33
31	13. 遺伝毒性試験	34
32	14. その他の試験	35
33	(1) ChE 活性阻害試験（14 日間強制経口投与：ラット）	35
34	(2) ChE 活性阻害試験（14 日間混餌投与：ラット）	36
35	(3) ChE 活性阻害試験（14 日間経皮投与：ラット）	36
36	(4) 脳 ChE 活性阻害試験（ラット）	36
37	(5) 雄繁殖試験（ラット）	37
38	(6) 精子の運動性の検討（ラット）	37

1	(7) 繁殖毒性試験(ラット) .....	38
2	(8) ヒト志願者における反復投与試験 .....	38
3	(9) <i>in vitro</i> ChE 活性阻害試験(原体及び代謝物) .....	39
4		
5	Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	40
6		
7	・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	49
8	・別紙2: 検査値等略称 .....	50
9	・参照 .....	51
10		
11		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)  
2009年 2月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0209002号)、関係書類の接受(参照2~7)  
2009年 2月 12日 第273回食品安全委員会(要請事項説明)(参照8)  
2010年 3月 26日 第38回農薬専門調査会総合評価第一部会(参照9)

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪(委員長)	小泉直子(委員長)
小泉直子(委員長代理)	見上 彪(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

\*: 2009年7月9日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士(座長)	佐々木有	藤本成明
林 真(座長代理)	代田眞理子	細川正清
相磯成敏	高木篤也	堀本政夫
赤池昭紀	玉井郁巳	松本清司
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	柳井徳磨
今井田克己	津田洋幸	山崎浩史
上路雅子	長尾哲二	山手丈至
臼井健二	永田 清	與語靖洋
太田敏博	納屋聖人	義澤克彦*
大谷 浩	西川秋佳	吉田 緑
小澤正吾	布柴達男	若栗 忍
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	*: 2009年4月10日から
三枝順三**	平塚 明	** : 2009年4月28日から

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

有機リン系殺虫剤であるオキシデメトンメチル（CAS No.301-12-2）は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、JMPR、米国、豪州及び EU が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。食品安全委員農薬専門調査会では、参照した資料には、評価にあたって必要な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（りんご、キャベツ、てんさい及び後作物）、亜急性毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、オキシデメトンメチル投与による影響は、主に ChE 活性阻害であった。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.0125 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.00012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：オキシデメトンメチル

7 英名：oxydemeton-methyl (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：*S*-2-エチルスルフィニルエチル *O,O*-ジメチルホスホチオエート

12 英名：*S*-2-ethylsulfinylethyl *O,O*-dimethyl phosphothioate

14 **CAS (No. 301-12-2)**

15 和名：*S*[2-エチルスルフィニル)エチル] *O,O*-ジメチルホスホチオエート

16 英名：*S*[2-ethylsulfinyl)ethyl] *O,O*-dimethyl phosphothioate

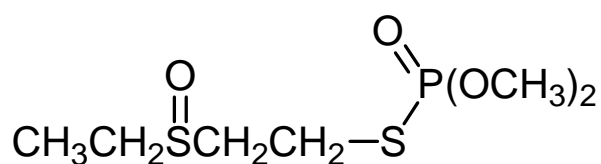
18 **4. 分子式**

19  $C_6H_{15}O_4PS_2$

21 **5. 分子量**

22 246.3

24 **6. 構造式**



30 **7. 開発の経緯**

31 オキシデメトンメチルは、有機リン系殺虫剤であり、昆虫の神経系の AChE 活性を阻  
32 害することで殺虫作用を示す。

33 国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されてい  
34 る。

## 1 II. 安全性に係る試験の概要

2 JMPR、米国、豪州及び EU が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を  
3 整理した。（参照 2～6）

4  
5 各種運命試験（II.1～4）は、オキシデメトンメチルのエチレン基の 1 位の炭素を  
6  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[eth- $^{14}\text{C}$ ]ODM」という。）又はメトキシ基の炭素を  $^{14}\text{C}$   
7 で標識したもの（以下「[met- $^{14}\text{C}$ ]ODM」という。）を用いて実施された。また、標  
8 識位置が不明の場合は、 $^{14}\text{C}$ -ODM と表記した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断  
9 りがない場合はオキシデメトンメチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略  
10 称は別紙 1 及び 2 に示されている。

11 一部試験では、約 50%で MIBK（安定剤）に溶解したオキシデメトンメチルを用い  
12 て試験が実施された。検体摂取量は、濃度によって補正した量が計算された。

【事務局より】JMPR では、オキシデメトンメチル単独で毒性評価が実施されていない  
13 のですが、動物、植物及び環境中運命試験の結果を参照しました。

### 14 1. 動物体内運命試験

#### 15 (1) ラット①

16 SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[eth- $^{14}\text{C}$ ]ODM を 1 若しくは 20 mg/kg 体重で単  
17 回経口投与し、1 mg/kg 体重で静脈内投与し、又は 1 mg/kg 体重で反復経口投与（14  
18 日間非標識体を投与後、翌日標識体を投与）して、動物体内運命試験が実施された。  
19 また、呼気中の排泄を測定するための予備試験として、SD ラット（雄 3 匹及び雌  
20 2 匹）に[eth- $^{14}\text{C}$ ]ODM を 20 mg/kg 体重で投与する試験も実施された。

21 いずれの投与群でも、最終投与 72 時間後には、血中及び組織中の放射能は  
22 1%**TAR** 未満であった。放射能濃度が最も高濃度であったのは、20 mg/kg 体重/日  
23 で単回経口投与した投与群の雌雄で、血中濃度が 0.15 mg/kg (0.02%**TAR**) であっ  
24 た。

25 主要排泄経路は尿中であり、最終投与後 72 時間に 89～105%**TAR** が排泄された。  
26 そのうち 80%以上は、最終投与後 24 時間以内に排泄された。尿中排泄率より吸収  
27 率は 89%以上であると考えられた。揮発性成分として呼気中に排泄された量は  
28 0.059～0.062%**TAR** であった。糞中排泄は少量（0.2～3%**TAR**）であり、各投与群  
29 の中では、20 mg/kg 体重単回経口投与群で 3%**TAR** 排泄されたのが最大であった。

30 各投与群における尿中の成分は表 1 に示されている。また、糞中の成分に関して  
31 は、20 mg/kg 体重単回経口投与群でのみ分析されたが、親化合物が 0.24%**TAR**、  
32 代謝物 M01 及び ~~M02ODM sulfide~~ がそれぞれ 0.21 及び 0.80%**TAR** 検出された。

33 ラットにおける推定代謝経路は、チオエステルの加水分解に続くチオール基の  
34 S-メチル化、それにつづく M03 及び M04 の生成と考えられた。（参照 3、4、6）  
35 [参照 3（JMPR）：995～996 頁、参照 4（EPA）：14～15 頁、参照 6（EFSA）：  
36 12 頁]



1

表1 各投与群における尿中の成分(%TAR)

投与群	単回経口投与 1 mg/kg 体重		単回経口投与 20 mg/kg 体重		反復経口投与 1 mg/kg 体重		単回静脈内投与 1 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
オキシデメトンメチル	38	47	59	74	34	55	43	47
M01	1.6		2.6~3.9		2.4~2.6		1.7~3.4	
M03	24~25		5~6		15		18~21	
M04	16~20		6~19		12~23		11~19	
M06	—		2.6~3.1		—		—	
M07	—		1.0~3.1		—		—	

2

注) 尿は最終投与後 24 時間の試料

3

— : 検出されず

【事務局より】参照 3 : 996 頁の Table 1 の『ODM sulfide』と記載されている化合物は、参照 2 の代謝物の一覧表中に、該当する代謝物があるでしょうか。

【山崎専門委員より】

親化合物 ODM (R-SO-R' の構造式) に対し、さらに酸素添加した R-SO<sub>2</sub>-R' の形を ODM sulfone (M01) と呼んでおります。お問い合わせの糞中で見られる ODM sulfide は、親化合物から酸素が脱離した R-S-R' の形をしたスルフィドと思われます。よって、ODM sulfide は、参照 2 の 492 頁にある構造式一覧からみて、M02 と同じものと考えられます。

【事務局】本文中『ODM sulfide』を『M02』にしました。

4

## 5 (2) ラット②

6 ラット (雌雄、系統及び匹数不明) に <sup>14</sup>C-ODM を 0.5 又は 5.0 mg/kg 体重で単  
7 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

8 両投与群で、投与後 48 時間の排泄率 (%TAR で示した場合) は、同等であった。

9 5.0 mg/kg 体重投与群では、血中放射能は投与後 1 時間で C<sub>max</sub> に達した。投与後  
10 2~6 時間 (α相) の T<sub>1/2</sub> は 1.5 時間、投与後 6~24 時間 (β相) の T<sub>1/2</sub> は 5 日であ  
11 った。

12 主要排泄経路は尿中であつた。

13 投与 2 時間後の各組織中放射能濃度は、腎臓で 4.8 μg/g と最も高く、肺で 3.9 μg/g、  
14 筋肉、皮膚、肝臓、副腎及び精巣で 3.0~3.6 μg/g、腎周囲脂肪で 2.2 μg/g、脳が最  
15 も低く、1.7 μg/g であつた。

16 投与 10 日後には、組織中残留放射能は、0.00035 μg/g (精巣) ~0.085 μg/g (赤  
17 血球) となった。

18 ラット (系統、性別及び匹数不明) に 1.0 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、又は  
19 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、全身オートラジオグラフィーが実施された。

1 静脈内投与 5 分後には、放射能は全身に分布し、腎臓、膀胱及び副生殖腺で放射能  
2 濃度が最も高かったが、脳、脊髄及び精巣の放射能濃度は低く、脂肪及び骨組織で  
3 は検出限界未満であった。経口投与 8 時間後のオートラジオグラフィーは、静脈内  
4 投与 5 分後と同等の分布を示した。（参照 4）

5 [参照 4（EPA）：15～16 頁]

### 7 (3) ヤギ

8 泌乳期スイスアルパイン種ヤギ（一群 1 頭）に[eth-<sup>14</sup>C]ODM を 7 mg/kg 体重/  
9 日で 3 日間連続カプセル経口投与する動物体内運命試験が実施された。

10 乳汁中放射能は、試験 2 日目の午後に最大値を示し、3.8 mg/kg であった。

11 最終投与 2 時間後の各組織及び乳汁中の放射能は表 2 に示されている。同定され  
12 た代謝物は M01 のみであった。（参照 3、6）

13 [参照 3（JMPR）：996～997 頁、参照 6（EFSA）：19～20 頁]

14 表 2 ヤギの各組織及び乳汁中の放射能（%TRR）

15 試料	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	乳汁
試料中放射能濃度（mg/kg）	13	4.2	4.0	0.62	3.8
オキシデメトンメチル	23.2	25.7	42.2	41.3	61.0
M01	13.9	0.8	23.4	16.1	7.0
未同定成分合計	62.9	72.4	34	42.1	32

### 17 (4) ニワトリ

18 産卵期ニワトリ（品種及び羽数不明）に[eth-<sup>14</sup>C]ODM を 6.9 mg/kg 体重/日で 3  
19 日間連続経口投与する動物体内運命試験が実施された。

20 卵中放射能は、試験 1 日目で 0.086 mg/kg、2 日目で 0.20 mg/kg、3 日目には 0.36  
21 mg/kg であった。

22 最終投与 4 時間後の各組織及び試験 3 日目の卵中の放射能は表 3 に示されている。

23 試料中の親化合物は少量か、検出限界未満であった。主要代謝物は M07 であり、  
24 皮膚及び卵では、M07 のみが検出された。腎臓ではスルホン酸代謝物である M09  
25 及び M10 が主要代謝物であった。

26  
27 ラット、ヤギ及びニワトリで、代謝の程度に種差が認められた。（参照 3、6）

28 [参照 3（JMPR）：997～998 頁、参照 6（EFSA）：20 頁]

1 表 3 ニワトリの各組織及び卵中の放射能（%TRR）

試料	筋肉 (胸部)	筋肉 (腿部)	肝臓	腎臓	皮膚	卵
試料中放射能濃度 (mg/kg)	0.51	0.43	0.60	1.4	0.41	0.36
オキシデメトンメチル	3.3	—	5.3	—	—	—
M07	70.1	79.6	48.4	—	100	100
M09+M10	26.6	—	42.1	83.7	—	—
未同定成分	0	20.4	4.3	16.3	0	0

2 注) 脂肪は分析されなかった。卵は試験 3 日目の試料を用いた。  
3 — : 検出されず

## 5 2. 植物体内運命試験

### 6 (1) りんご

7 [eth-<sup>14</sup>C]ODM をりんご（品種不明）の収穫 4 カ月前（花蕾期）及び 3 カ月前（開  
8 花終了期）に 350 g ai/ha で 2 回散布し、葉及び果実を試料として、植物体内運命  
9 試験が実施された。試料採取時期及び採取試料は表 4 に示されている。

10 表 4 試料採取時期及び採取試料

試料採取時期	採取試料
① 初回散布 2 時間後	葉
② 2 回目散布 2 時間後	葉
③ 中間採取(1) (収穫約 60 日前)	葉及び果実
④ 中間採取(2) (収穫約 30 日前)	葉及び果実
⑤ 収穫期	葉及び果実

12 りんご試料中の総残留放射能は表 5 に、りんご試料中の放射能分布及び抽出放射  
13 能の主要成分は表 6 に示されている。試料採取時期⑤の果実抽出物及び果皮抽出物  
14 中の放射能は低値であったため、成分を同定できなかった。

15 葉では、試料採取時期③及び⑤では親化合物が検出されたが、試料採取時期④で  
16 は検出されなかった。果実では、試料採取時期③では、親化合物が果肉及び果皮の  
17 合計で 26.6%TRR 存在したが、試料採取時期⑤では、検出されなかった。試料採取  
18 時期⑤の果実を除き、すべての試料で M07 が検出された。

### 21 【波下線部上路専門委員修正案】

22 葉では、試料採取時期③及び⑤では親化合物がそれぞれ 5.1%TRR、0.1%TRR 存  
23 在し、検出され検出されたが、試料採取時期④では検出されなかった。果実では、試  
24 料採取時期③及び④では、親化合物が果肉及び果皮の合計で 26.6%TRR 及び  
25 1.7%TRR 存在したが、試料採取時期⑤では、検出されなかった。試料採取時期⑤  
26 の果実を除き、すべての試料で M07 が検出され、試料採取時期④の果実で最高

1 9.1%TRRであった。

2  
3 **【波下線部田村専門委員修正案】**

4 葉では、試料採取時期③及び⑤では親化合物が検出されたが、試料採取時期④で  
5 は検出されなかった。果実では、試料採取時期③では、親化合物が果肉及び果皮の  
6 合計で 26.6%TRR (0.245 mg/kg)、M01 が果肉及び果皮の合計で 2.8%TRR (0.026  
7 mg/kg) 存在したが、試料採取時期④では、果肉で P4 が 14.1%TRR(0.072 mg/kg)  
8 検出され、試料採取時期⑤では、全ての化合物が検出されなかった（検出限界 0.001  
9 mg/kg）。試料採取時期⑤の果実を除き、すべての試料で M07 が検出された。

10 **【田村専門委員より】**

11 修正しました。P4 という化合物は、果実に存在する未同定化合物なので記載しま  
12 した。

(参照 2、6)

13 [参照 2 (JMPR) : 493~496 頁、参照 6 (EFSA) : 17~18 頁]

表 5 りんご試料中放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期			①	②	③	④	⑤
葉	総残留放射能	mg/kg	325	144	27.2	18.9	20.4
	洗浄液	%TRR	/	/	<u>3.44(13.4)</u>	<u>2.02(11.0)</u>	<u>0.39(1.92)</u>
	抽出放射能	%TRR	/	/	<u>3.65(13.8)</u>	<u>9.28(47.7)</u>	<u>0.77(4.26)</u>
	未抽出残渣	%TRR	/	/	<u>20.1(72.8)</u>	<u>7.6(41.3)</u>	<u>19.3(93.8)</u>
果実	総残留放射能	mg/kg	/	/	0.92	0.57	0.13
	洗浄液	%TRR	/	/	<u>0.042(4.25)</u>	<u>0.028(5.57)</u>	-
	果皮抽出放射能	%TRR	/	/	<u>0.080(9.31)</u>	<u>0.065(10.6)</u>	<u>0.013(12.1)</u>
	果皮未抽出残渣	%TRR	/	/	<u>0.041(5.26)</u>	<u>0.046(7.29)</u>	<u>0.009(6.15)</u>
	果肉抽出放射能	%TRR	/	/	<u>0.549(59.4)</u>	<u>0.335(62.1)</u>	<u>0.038(33.8)</u>
	果肉未抽出残渣	%TRR	/	/	<u>0.201(21.8)</u>	<u>0.081(11.03)</u>	<u>0.057(34.9)</u>

14 注) 斜線：測定せず -：検出されず ( )内は%TRR

15 **【田村専門委員より】**

表 5 の数値は、%TRR です。mg/kg のデータ (参照 2、494 頁 Table 2 ; 495 頁 Table 3) に変更してください。

**【事務局より】**

表中、mg/kg と%TRR の値を併記する形にしました。また、評価書の最初の部分で放射能濃度はオキシデメトンメチルに換算している旨を記載していますので、元の資料 (参照 2) の表に書いてある『mg/kg as ODM』は、表ごとには記載しておりません。

1 表6 リンゴ試料中の放射能分布及び抽出放射能の主要成分 (mg/kg%TRR\*)

試料	試料採取日	試料	オキシデメトンメチル	M01	M07	P2	P3	P4	その他
葉	③	洗浄液	1.06 (4.1)	0.78 (3.0)	0.24 (0.9)	—	0.58 (2.3)	—	0.78 (3.0)
		葉抽出物	0.22 (1.0)	0.17 (0.7)	0.07 (0.3)	—	0.19 (0.8)	—	0.16 (0.7)
	④	洗浄液	—	—	0.24 (1.3)	—	0.41 (2.2)	0.70 (3.8)	0.76 (3.7)
		葉抽出物	—	—	0.52 (3.4)	—	0.31 (2.0)	0.60 (1.0)	0.61 (4.0)
	⑤	洗浄液	0.03 (0.1)	—	0.05 (0.2)	—	0.09 (0.4)	0.11 (0.5)	0.13 (0.6)
		葉抽出物	—	—	0.24 (1.3)	0.32 (1.8)	0.04 (0.2)	—	0.16 (0.9)
果実	③	果肉抽出物	0.21 (23.0)	0.022 (2.4)	0.026 (2.8)	0.091 (9.7)	0.040 (4.3)	—	0.048 (5.2)
		果皮抽出物	0.03 (3.6)	0.004 (0.4)	0.005 (0.5)	0.012 (1.4)	0.006 (0.7)	—	0.008 (1.0)
	④	果肉抽出物	—	—	0.041 (7.9)	—	0.012 (2.3)	0.072 (14.1)	0.081 (15.7)
		果皮抽出物	0.01 (1.7)	0.001 (0.2)	0.008 (1.2)	0.018 (2.6)	—	—	0.016 (2.4)
	⑤	果肉抽出物	—	—	—	—	—	—	—
		果皮抽出物	—	—	—	—	—	—	—

2 注) — : 検出されず

3 P2、P3及びP4は未同定成分

4 ( )内は、各成分の存在量は、それぞれ葉又は果実の総残留放射能を100%したときの、総残留放射能に対する割合(%TRR)

## 5 【田村専門委員より】

6 表6には、残留量(mg/kg)も入れた方が良いと思います。

## 7 【事務局より】

8 mg/kgと%TRRを併記しました。

## 9 (2) キャベツ

10 キャベツ(品種、生育時期不明)に[eth-<sup>14</sup>C]ODMを毎回800g ai/haの用量で3  
11 回茎葉散布し、初回散布6週間後に採取した植物体を試料として、植物体内運命試  
12 験が実施された。13 植物体中放射能の97%TARが抽出された。そのうち12%TRRが親化合物であり、  
14 代謝物はM01が8%TRR検出された。約70%TRRの放射能が極性の高い、水溶性  
15 の代謝物であり、少なくとも5種類の成分が検出された。(参照3、6)

16 [参照3(JMPR):999頁、参照6(EFSA):18頁]

1 (3) てんさい

2 てんさい（品種、生育時期不明）に[eth-<sup>14</sup>C]ODM を処理（処理量不明）し、処  
3 理6日後に葉部を、処理28及び42日後に葉部及び根部を採取する、植物体内運命  
4 試験が実施された。

5 てんさい試料中の放射能分布は、表7に示されている。葉部及び根部とも、親化  
6 合物は少量であり、主要代謝物はM06、M11、M12、M13及びM14であった。

7  
8 植物体内におけるオキシデメトンメチルの推定代謝経路は、側鎖のイオウの酸化  
9 によるM01の生成、エステル基の脱メチル化によるM06及びM07の生成、P-S  
10 結合の加水分解に続く酸化であると考えられた。【上路専門委員、田村専門委員修  
11 文】（参照3、6）

12 [参照3（JMPR）：999頁、参照6（EFSA）：18頁]

13  
14 表7 てんさい試料中放射能分布

試料		葉部	根部
総残留放射能	%TAR	61	9.9
表面洗浄液	%TRR	2.7	—
抽出放射能	%TRR	80.1	11.4
オキシデメトンメチル	%TRR	2.21	—
M01	%TRR	1.71	—
M06	%TRR	14.2	3.39
M11	%TRR	11.5	1.03
M12	%TRR	13.7	1.61
M13	%TRR	10.1	0.61
M14	%TRR	10.9	2.13
未抽出残渣	%TRR	3.09	2.71

15 注) —：検出されず

16  
17  
18 【事務局より】参照3の999～1001頁、小麦及びりんごを用いた植物体内運命試験が  
19 記載されていますが、これらはオキシデメトンメチルの代謝物M01及びM02を用いた  
20 試験であり、処理量など一部試験条件が不明なため、本評価書には記載しませんでした。  
21 【上路専門委員、田村専門委員より】了解しました。

18 (4) 後作物

19 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を3,400 g ai/haの用量で土壌処理し、34、184及び305日後にそ  
20 れぞれケール、ビート（かえんさい）及び小麦を植え付け、通常の成熟期に採取し  
21 た植物体及び土壌を試料とする植物体内運命試験が実施された。

1 土壤処理当日の土壤中放射能濃度は 0.5 mg/kg であったが、処理 351 日後には  
 2 0.07 mg/kg に減少した。処理 34、184 及び 305 日後に植え付けたケール及びビー  
 3 ト並びに処理 305 日後に植え付けた小麦における放射能は、検出限界未満 (<0.01  
 4 mg/kg) であった。小麦では、処理 184 日後に植え付けた小麦のもみ殻における放  
 5 射能濃度が 0.06 mg/kg で最大値であったが、それ以外の試料(処理 34 日後に植え  
 6 付けた小麦のわら、もみ殻及び穀粒並びに処理 184 日後に植え付けた小麦のわら及  
 7 び穀粒)では、放射能濃度は 0.01~0.03 mg/kg であった。

8 いずれの試料中も放射能濃度が低かったため、成分の分析は実施されなかった。

9 (参照 3)

10 [参照 3 (JMPR) : 1001、1003 頁]

### 12 3. 土壤中運命試験

#### 13 (1) 好氣的土壤中運命試験①

14 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を砂壤土、シルト質壤土及びシルト(いずれもドイツ)に乾土あ  
 15 たり 0.67 mg/kg (250 g ai/ha) となるように添加し、20℃、暗条件下で 11 日間イ  
 16 ンキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

17 土壤中の放射能分布は表 8 に示されている。

18 いずれの土壤中でも、親化合物の分解は速やかであり、添加 1 日後には 1.1~  
 19 2.3% TAR となった。

20 主要分解物は M09 及び M10 であった。M09 はいずれの土壤中でも添加 1 日後  
 21 に最大値(15.0~26.7% TAR)に達した後減衰した。M10 は添加 3 日後に最大値(8.9  
 22 ~16.815.2% TAR)に達した後、減衰した。また、代謝物 M05 は存在し、添加 4  
 23 日後に最大値(3.5~9.5% TAR)となった。試験終了時まで揮発性成分(うち 98%  
 24 が <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>)が 20.2~32.1% TAR 発生した。試験終了時に非抽出性放射能は 50.9~  
 25 51.7% TAR であった。【上路専門委員、田村専門委員修文】

26 オキシデメトンメチルの推定半減期は、砂壤土、シルト質壤土及びシルトでそれ  
 27 ぞれ 0.22、0.20 及び 0.17 日と算出された。(参照 2)

28 [参照 2 (JMPR) : 496~499 頁]

30 表 8 各土壤における放射能分布 (%TAR)

土壤	添加後 日数 (日)	抽出 放射能	抽出放射能の主要成分				揮発性 成分	非抽出 性放射 能*
			オキシ デメトン メチル	M05	M09	M10		
砂壤土	0	68.1	39.1	3.1	12.4	4.9		31.9
	1	43.7	1.7	8.4	15.0	13.9	3.2	47.5
	7	26.2	0.5	8.4	<0.1	11.1	19.2	46.3
	11	14.9	0.4	6.7	<0.1	3.7	25.1	50.9

シルト 質壤土	0	81.1	70.9	<0.1	4.6	0.8	-	18.9
	1	48.5	2.3	2.8	26.7	7.9	1.1	46.3
	7	29.4	0.3	2.5	17.2	2.2	12.8	48.6
	11	19.7	0.3	1.5	9.4	3.0	20.2	51.7
シルト	0	76.5	60.4	0.5	7.9	1.9	-	23.5
	1	42.0	1.10	7.0	15.7	13.0	3.8	51.6
	7	18.0	0.3	7.2	<0.1	5.4	27.1	51.0
	11	10.5	0.2	7.4	<0.1	0.8	32.1	51.5

注) -: 検出されず、\*: 土壌及びフィルター結合性放射能

## (2) 好氣的土壌中運命試験②

[eth-<sup>14</sup>C]ODM を砂壤土（採取地不明）に 25 mg/kg (5,000 g ai/ha) となるように添加し、25±1°C、暗条件下で 12 カ月間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

**【田村専門委員より】** (1) 同様、面積あたりの添加量を示しました。

**【事務局より】** 単位を g ai/ha に揃えました（以下同じ）。

土壌抽出性放射能は、添加 0 日後の 87.1%TAR から試験終了時の 52.6%TAR に減少した。土壌結合性放射能は、添加 0 日後に 0.4%TAR であったが、試験終了時には 21%TAR となった。試験終了時までには <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 9.3%TAR 発生した。

親化合物は、速やかに分解され、添加 3 日後には 50%TAR、添加 21 日後には 1%TAR に減少した。

主要分解物は M09 及び M10 であり、M09 は添加 2 カ月後に最大値 30%TAR、M10 は試験終了時に最大値 26%TAR を示した。また、少量分解物（10%TAR 未満）として、M01（最大 6%TAR）、M03（最大 1%TAR）、M04（最大 1%TAR）、M22（最大 3%TAR）が検出された。

オキシデメトンメチルの推定半減期は 3.2 日と算出された。（参照 3）

[参照 3 (JMPR) : 1005 頁]

## (3) 好氣的土壌中運命試験③

[eth-<sup>14</sup>C]ODM を土壌（土性及び採取地不明）に 8.3 mg/kg (1,700 g ai/ha) となるように添加し、25±0.6°C、暗条件下で 3 カ月間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

試験終了時までには <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 30%TAR 発生した。主要分解物は M09 及び M10 であった。それ以外に 10%TAR を超える分解物は存在しなかった。3 カ月後、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が約 30%TAR 発生した。【田村専門委員修文】

オキシデメトンメチルの推定半減期は 9.6 時間と算出された。（参照 3）

[参照 3 (JMPR) : 1005 頁]



## 1 (4) 好氣的土壤中運命試験④

2 [eth-<sup>14</sup>C]ODM 及び[met-<sup>14</sup>C]ODM を土壤に添加し、[eth-<sup>14</sup>C]ODM 添加区は 57  
3 日間、[met-<sup>14</sup>C]ODM 添加区は 49 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験  
4 が実施された（土性、採取地、温度条件、添加濃度等詳細不明）。

5 試験終了時、土壤非抽出性放射能は[eth-<sup>14</sup>C]ODM 添加区で 40%TAR、  
6 [met-<sup>14</sup>C]ODM 添加区は 20%TAR であった。試験終了時まで発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、  
7 [eth-<sup>14</sup>C]ODM 添加区で 59%TAR (57 日)、[met-<sup>14</sup>C]ODM 添加区で 7969%TAR  
8 (49 日) であった。【上路専門委員、田村専門委員修文】（参照 6）【参照 6 (EFSA) :  
9 21 頁]

10  
11 (5) 嫌氣的土壤中運命試験

12 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を砂壤土（採取地不明）に 10.0 mg/kg (2,000 g ai/ha) となるよ  
13 うに添加し、25±0.4℃、暗所条件、嫌気条件下で 60 日間インキュベートする嫌気  
14 的土壤中運命試験が実施された。

15 親化合物は速やかに分解された。主要分解物は M09 及び M10 であり、添加 10  
16 時間後には合計で 27%TAR となった。その他に検出された分解物は M22 であり、  
17 4%TAR 存在した。試料採取回数が少なかったため、推定半減期は算出されなかつ  
18 た。

19 シルト質壤土(採取地、温度条件、添加濃度等詳細不明)を用いた嫌氣的土壤中運  
20 命試験が実施された。親化合物は、14 日後 2%未満であり、主要分解物は M09 及  
21 び M10 であった。推定半減期は 1 日未満であった。（参照 3、5）

22 [参照 3 (JMPR) : 1006 頁、参照 5 (APVMA) : 16 頁]

23 【田村専門委員より】追記しました。

24 【事務局より】追記して頂いたのは、参照 5 の 16 頁に記載されている試験です。  
25 詳細が不明なこと、また「not performed to any standatds,」とあったので、記載  
26 しておりませんでした。

27  
28 (6) 好氣的湛水土壤中運命試験

29 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を 2 種類の池水/底質系 (①及び②、いずれもオランダ) に 0.5 mg/L  
30 で添加し、22℃で 91 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施  
31 された。

32 試料中放射能分布は表 9 に示されている。

33 親化合物は、添加 1 日後水相中に 36~46%TAR、底質抽出物中に 2.1~3.2%TAR  
34 存在したが、添加 7 日後には水相中に 9.3~11%TAR、底質抽出物中に 0.4~  
0.7%TAR と減衰し、速やかに分解されると考えられた。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は経時的に増加し、  
試験終了時まで 22.3~26.6%TAR 発生した。親化合物及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 以外の主要分解  
物 M07、M06+M09 及び M11 に関しては、表 10 に示されている。また、少量分  
解物として M01、M02、M10、M15 及び M23 が検出された（いずれも 4%TAR 未

1 満)。(参照 3、5)  
 2 [参照 3 (JMPR) : 1009~1010 頁、参照 5 (APVMA) : 16 頁]

3  
 4 表 9 池水/底質系における放射能分布 (%TAR)

処理後 経過日数	池水/底質系①				池水/底質系②			
	水相	底質		CO <sub>2</sub>	水相	底質		CO <sub>2</sub>
		抽出物	未抽出 残渣			抽出物	未抽出 残渣	
1	75.8	15.2	9.6	<0.1	82.9	7.5	9.2	<0.1
7	33.5	20.6	39.4	0.8	45.3	11.0	35.3	0.6
20	18.4	18.3	52.6	4.3	32.5	8.9	45.8	3.8
91	1.9	4.2	65.9	22.3	20.9	4.6	44.9	26.6

5  
 6 表 10 池水/底質系における親化合物及び主要分解物 (%TAR)

	処理後 経過日数	オキシ デメトン メチル		M07		M06+M09		M11	
		水相	底質	水相	底質	水相	底質	水相	底質
池水/ 底質系 ①	1	46	3.2	7.2	0.2	2.3	0.4	7.4	1.2
	7	11	0.7	3.1	-	6.5	1.6	2.5	-
	20	0.2	tr	3.3	-	7.3	0.8	1.7	-
	91	<0.1	<0.1	tr	-	tr	0.2	-	-
池水/ 底質系 ②	1	36	2.1	4.9	-	2.4	0.9	20	1.2
	7	9.3	0.4	10	tr	6.5	0.7	6.7	-
	20	0.7	0.2	11	-	8.6	0.2	1.0	-
	91	1.4	0.1	9.0	<0.1	0.5	0.2	tr	-

7 注) tr: 痕跡程度 - : 検出されず

8  
 9 【事務局より】EFSA 資料 24 頁に記載されている試験は、試験期間、試験終了時の  
 10 非抽出性残渣の量、CO<sub>2</sub>発生量は JMPR と一致するのですが、M07、M09 の量が一  
 11 致せず、同じ試験ではない可能性もあったので、この試験での参照に含めませんでし  
 12 た。

13 【上路専門委員、田村専門委員より】了解しました。

14 (7) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

15 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を池水/底質系 (採取地不明) に 2.55 mg/L で添加し、25±1℃、  
 16 暗所、嫌氣的条件で 12 カ月間インキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が  
 実施された。

水相中の放射能は、試験 0 日の 96.1%TAR であったが、試験終了時には  
 26.1%TAR に減少した。底質抽出性放射能は、試験期間中 3.5~8.5%TAR の幅の変  
 動にとどまった。底質非抽出性放射能は試験 0 日の 0.4%TAR から 2 カ月後に

27%TAR に増加したが、試験終了時には 18%TAR であった。試験終了時まで揮発性物質は 8.7%TAR 生成された。

親化合物は速やかに分解され、試験 0 日に水相中に 93.3%TAR 存在したが、試験 1 日には 60.6%TAR に減少し、試験 9 カ月には検出されなくなった。主要分解物は、親化合物の還元による M02 また、親化合物の酸化とその後の P-S 結合の加水分解による M03 であり、それらの放射能親化合物及び主要分解物に関しては、表 11 に示されている。また、少量分解物として M01、M10、M22 及び M24 が検出された（いずれも 8%TAR 未満）。【田村専門委員修文】（参照 3）

[参照 3 (JMPR) : 1010~1012 頁]

表 11 池水/底質系における親化合物及び主要分解物(%TAR)

処理後経過日数	オキシデメトンメチル			M02			M03			M09		
	水相	底質	酸抽出	水相	底質	酸抽出	水相	底質	酸抽出	水相	底質	酸抽出
0 日	93.3	3.4		0.1	0.1		0.1	-		-	-	
1 日	60.6	6.7		21.2	-		-	-		-	-	
7 日	20.4	2.6	-	53.9	-	-	-	-	-	0.6	0.2	-
1 カ月	2.7	0.1	-	23.0	2.5	0.4	1.3	-	-	4.2	0.1	0.1
6 カ月	0.7	-	-	-	-	-	14.9	1.3	0.3	6.1	1.0	0.4
12 カ月	-	-	-	-	-	-	12.9	0.7	-	8.8	0.3	0.8

注) tr : 痕跡程度 - : 検出されず

### (8) 土壌表面光分解試験

[eth-<sup>14</sup>C]ODM を砂壤土に添加し、自然太陽光下に 30 日間暴露して、土壌表面光分解試験が実施された（土壌採取地、添加濃度及び温度条件不明）。

試験終了時に、親化合物が 76%TAR 存在した。推定半減期は 61 日と算出されたが、暗所対照区における推定半減期が 53 日と算出され、親化合物の分解は光分解によるものではないと考えられた。

分解物として M07 が 1.9%TAR、M09 及び M10 が合計で 22.1%TAR 存在した。これら分解物の存在比は試験期間中変化せず、照射区及び暗所対照区で同じであった。4% TAR を超える未同定化合物は、存在しなかった。【田村専門委員修文】（参照 3、5）

[参照 3 (JMPR) : 1003 頁、参照 5 (APVMA) : 16 頁]

### (9) 土壌吸着試験

4 種類の土壌[砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土（採取地不明）]を用いたオキシデメトンメチルの土壌吸着試験が実施された。

1 オキシデメトンメチルの吸着係数  $K_d$  は 0.01~0.8945、有機炭素含有率で補正し  
2 た吸着係数  $K_{oc}$  は 2~58 であった。【上路専門委員、田村専門委員修文】

3 また、3 種類の土壌を用いた土壌吸着試験において、吸着係数  $K_d$  は 0.1~0.54  
4 であった。（参照 3、5）

5 [参照 3（JMPR）：1003~1004 頁、参照 5（APVMA）：17 頁]

#### 7 (10) 土壌溶脱試験①

8 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を砂質埴壤土（採取地不明）に添加し、30 日間好氣的にインキ  
9 ュベートした後、非添加土壌を充填したカラム（直径 4.8 cm、長さ 30 cm）3 本  
10 の上部に添加し、エージドカラムリーチング試験が実施された。30 日間のインキ  
11 ュベート期間中、約 50%TAR は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> として揮発した。

12 溶出液中の放射能は 9.5~11.0%~~TRRTAR~~ であり、カラム上部 0~2.5 cm に 79.7  
13 ~86.8%~~TRRTAR~~ の放射能が存在した。【上路専門委員修文】

14 溶出液中には、親化合物、分解物 M01、M09、M10 及び M21 が検出された。  
15 （参照 3）

16 [参照 3（JMPR）：1004~1005 頁]

#### 18 (11) 土壌溶脱試験②

19 オキシデメトンメチルを砂壤土及びシルト質壤土を充填したカラムに添加し、  
20 カラムリーチング試験が実施された。

21 両土壌とも、溶出液中に 17%TAR の放射能が存在した。また放射能の大部分  
22 はカラムの上部から 20~25 cm に存在した。分解物の分析は実施されなかった。

23 （参照 5）

24 [参照 5（APVMA）：17 頁]

#### 26 (12) 土壌溶脱試験③

27 <sup>14</sup>C-ODM を砂壤土を充填したカラムに添加し、エージドカラムリーチング試  
28 験が実施された。

29 溶出液中に 6.48.7%TAR の放射能が存在した。カラムには 87%TAR の放射能  
30 が残留していた。

31 また、砂室埴壤土を用いた同様の試験で、溶出液中から分解物 M09 及び M10  
32 が検出された。【上路専門委員、田村専門委員修文】

33 （参照 5） [参照 5（APVMA）：17 頁]

### 35 4. 水中運命試験

#### 36 (1) 加水分解試験①

37 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（TRIS 緩衝液）及び pH 9（ホウ  
38 酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 5 mg/L の濃度で添加し、25℃で 31 日間又は 50℃で

7日間、の暗所でインキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 4、7及び9、25℃において、親化合物は試験終了時(pH 9のみ添加6日後)にそれぞれ78.5、60.3及び16.8% TARであった。25℃で、pH 4では分解物はM06のみ(試験終了時に16.7% TAR)検出されたが、pH 7及び9ではM06、M10、M11及びM21が検出された。pH 7ではM06が試験26日に最大20.4% TAR、M11が試験終了時に最大16.5% TAR、M10及びM21は3% TAR未満であった。pH 9では、M11が試験終了時に最大74.2% TAR存在し、M06、M10及びM21はいずれも9% TAR以下であった。

各pH及び温度条件下における推定半減期は表12に示されている。

(参照2、5、6)

[参照2(JMPR) : 499~501頁、参照5(APVMA) : 15~16頁、参照6(EFSA) : 24、54頁]

表12 各pH及び温度条件下における加水分解による推定半減期(日)

	25℃	50℃	20℃*
pH 4	91	4.9	174
pH 7	42	3.5	73
pH 9	2.5	0.2	4.5

注) \* : 25℃における実験値から計算した換算値

## (2) 加水分解試験②

[eth-<sup>14</sup>C]ODMをpH 5、7及び9(組成不明)の各滅菌緩衝液に5又は50 mg/Lの濃度で添加し、25又は40℃でインキュベートする加水分解試験が実施された。

分解物としてM06及びM21が存在した。pH 7の添加35日後、25℃条件下ではM06及びM21がそれぞれ34及び13% TRR、40℃条件下ではそれぞれ67及び28% TRR存在した。

各pH及び温度条件下における推定半減期は表13に示されている。(参照3、6)

[参照3(JMPR) : 1008頁、参照6(EFSA) : 24頁]

表13 各pH及び温度条件下における加水分解による推定半減期(日)

	25℃	40℃
pH 5	93.7	21.7
pH 7	39.6	7.5
pH 9	2.5	<1

1 (3) 加水分解試験③

2 オキシデメトンメチルの pH 4、7 及び 9、25℃における推定半減期はそれぞれ  
3 74、32 及び 1.37 日と算出された（試験条件詳細不明）。主要分解物として pH 5  
4 及び 7 では、M06、pH 9 では、M21 が存在した。【上路専門委員、田村専門委員  
5 修文】（参照 5）

6 [参照 5 (APVMA) : 15～16 頁]

7  
8 (4) 水中光分解試験①

9 [eth-<sup>14</sup>C]ODM を滅菌緩衝液（pH 5、組成不明）に添加し、30 日間自然太陽光下  
10 に暴露する光分解試験が実施された（添加濃度及び温度条件不明）。

11 分解物として E 及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が、それぞれ最大 3.7 及び 0.3% TAR 生成された。

12 推定半減期は照射区で 137 日と算出されたが、暗所対照区での推定半減期が 194  
13 日と算出され、光分解による分解はごくわずかであったと考えられた。

14 主要分解物は M07（照射区の試験終了時に 7.4% TAR、暗所対照区で 2.8% TAR）、  
15 M09 及び M10（合計で照射区の試験終了時に 3.7% TAR、暗所対照区で 8.3% TAR）  
16 であった。（参照 3、5、6）

17 [参照 3 (JMPR) : 1008 頁、参照 5 (APVMA) : 16 頁、参照 6 (EFSA) : 24  
18 頁]

19 **【事務局より】**参照 2 (JMPR) の 501 頁に、水中光分解についての記載があるの  
20 ですが、光分解試験そのものの記載ではなく、実験から算出した推定半減期の記載  
21 なので、この評価書には記載しませんでした。

22 **【上路専門委員、田村専門委員より】**了解しました。

23  
24  
25  
26 (5) 水中光分解試験②

27 人工光を照射した水中光分解試験において、推定半減期は 19 日と算出された。  
28 また、増感剤（アセトン）を添加した場合は、推定半減期は 4 日と算出された。

29 主要分解物は、増感剤非添加試験では DMPT、増感剤添加試験では M01 であっ  
30 た（試験条件詳細不明）。（参照 5） [参照 5 (APVMA) : 16 頁]

31  
5. 土壌残留試験

32 土壌（砂壤土 2 種類、土性不明 2 種類、いずれも米国）にオキシデメトンメチルを  
33 処理する土壌残留試験（圃場）が実施された。オキシデメトンメチル及び分解物 M09  
34 及び M10 の推定半減期は表 14 に示されている。（参照 3）

35 [参照 3 (JMPR) : 1005～1006、1008 頁]

1

表 14 オキシデメトンメチルの土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）		
			オキシ デメトン メチル	分解物 M09	分解物 M10
圃場 試験	1,120 g ai/ha	砂壌土①	10.3	5.3	4.5
		砂壌土②	6.1	6.4	8.5
		不明土壌①	2.2		
	840 g ai/ha×6	不明土壌②	1.6		

注) \*：使用した剤型不明 斜線：分析せず

2

3

4 **6. 作物残留試験**

5 国内において作物残留試験は実施されていない。

6

7 **7. 一般薬理試験**

8 一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9

10 **8. 急性毒性試験**11 **(1) 急性毒性試験（原体）**12 オキシデメトンメチルの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 6 に示さ  
13 れている。（参照 4～6）14 [参照 4（EPA）：2 頁、参照 5（APVMA）：7 頁、参照 6（EFSA）：12、62  
15 頁]

16

17

表 15 急性毒性試験結果概要（原体）

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット [1988 年]		48
	モルモット [報告年不明]	120	
経皮	ラット [1984 年]		112
吸入	ラット [報告年]	LC <sub>50</sub> (mg/L)	
		0.471	

注) 斜線：データなし 試験動物の匹数不明

18

19

20 **(2) 急性毒性試験（代謝物 M02）[報告年不明]**21 オキシデメトンメチルの代謝物 M02 の急性経口毒性試験が実施された。LD<sub>50</sub> は  
22 30 mg/kg 体重であった。（試験動物種不明）（参照 6）[参照 6（EFSA）：64 頁]

23

1 (3) 急性神経毒性試験（ラット）[1995 年]

2 SD ラット（一群雌雄各 10～12 匹）を用いた強制経口（50%MIBK 溶液：0、2.5、  
3 10 及び 50 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

5 本試験において、2.5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%  
6 以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重未満であると考えら  
7 れた。（参照 4）[参照 4（EPA）：17～18 頁]

8  
9 表 16 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重	・死亡率増加 ・体重及び摂餌量減少	・死亡率増加 ・体重及び摂餌量減少
10 mg/kg 体重以上	・振戦、失調性歩行、立ち上がり回数減少、縮瞳、異常視覚配置、排便減少、尾ピンチ反応の消失、体温低下、自発運動低下 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・振戦、失調性歩行、立ち上がり回数減少、縮瞳、異常視覚配置、排便減少、尾ピンチ反応の消失、体温低下、自発運動低下 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
2.5 mg/kg 体重以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）

10  
11 (4) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）[1984 年]

12 白色レグホン種ニワトリ（一群雌 23 羽）を用いた強制経口（54%MIBK 溶液：0  
13 及び 200 mg/kg 体重）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、検  
14 体投与群については、オキシデメトンメチル投与 30 及び 45 分後に解毒剤としてア  
15 トロピン（50 mg/kg 体重）及び PAM（31 mg/kg 体重）が筋肉内投与された。21  
16 日間生存した個体には、再度同様にオキシデメトンメチルを投与した後、解毒剤を  
17 投与し、最終的に 42 日間まで観察された。また、解毒剤のみ投与した対照群（雌 8  
18 羽）及び TOCP（556 mg/kg 体重）を投与した陽性対照群（雌 8 羽）が設定された。

19 オキシデメトンメチル投与群において、嗜眠及び ChE 活性阻害を示す症状が観  
20 察された他、神経病変として、変性（頸髄、胸髄、腰髄、坐骨神経及び脛骨神経）、  
21 軸索膨化腫大（頸髄及び胸髄）並びにマクロファージ及びリンパ球集簇（頸髄、胸  
22 髄及び腰髄）が認められた。

23 TOCP 陽性対照群では、典型的な病変が認められた。

24 本試験において、オキシデメトンメチルは、生物学的に意味のある神経病変を増  
25 加させた。（参照 4）[参照 4（EPA）：16～17 頁]

【事務局より】参照 4（EPA 資料）26 頁には、「delayed neuropathy was observed」とあります。一方、EFSA の資料 63 頁には、「ニワトリにおいて遅発性神経毒性は認められなかった」としてはいますが、詳細は不明です。本試験の結果を、「遅発性神経毒性が認められた」と記載してよろしいでしょうか。

【義澤専門委員より】



「遅発性神経毒性が認められた」と記載すべきです。

【相磯専門委員より】

本試験の結果を「遅発性神経毒性が認められた」と記載して良いと考えます。

本文中、病理組織所見の「軸索腫大」は「軸索膨化」が用語として一般的であると思  
い修正しました。

1

## 2 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

3 ウサギ（品種不明）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。オキシデメトン  
4 メチルは眼に対し軽微な刺激性を示したが、皮膚に対し刺激性を示さなかった。[1981  
5 年]

6 モルモット（品種不明）を用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、皮膚感  
7 作性は認められなかったとする結果（Buehler 法）と、感作性が認められた  
8 （Maximization 法及び Buehler 法）とする結果が得られた。[1981 年]

9 代謝物 M06 及び M07 の皮膚感作性試験が実施された。M06 は軽度～中等度の皮  
10 膚感作性を、M07 は重度の皮膚感作性を示した。（参照 4、5、6）

11 [参照 4（EPA）：2 頁、参照 5（APVMA）：7 頁、参照 6（EFSA）：12、62、64 頁]

12

【事務局より】皮膚感作性に関しては、JMPR 及び APVMA では感作性なしとなっ  
ているのですが、EFSA では感作性ありとしていますので、併記しました。

13

## 14 10. 亜急性毒性試験

【事務局より】

以下の試験は、EPA の資料を基に記載しました。EPA では、ChE 活性阻害に関し  
ては、血漿 ChE 活性も考慮し、有意差があった用量を基に無影響量を示していますが、こ  
の点は調査会の基準に従って（20%以上の阻害）整理しました。阻害率の不明なものは  
EPA の判断をそのまま記載しました。

15

### 16 (1) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）[1996 年]

17 SD ラット（一群雌雄各 10～12 匹）を用いた混餌（50%MIBK 溶液：0、1、10  
18 及び 80 ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。さらに、別の  
19 2 群（一群雌雄各 10 匹）を ChE 活性測定群として追加し、0.1 及び 0.3 ppm で混  
20 餌投与した。

21 80 ppm 投与群の雌雄で体重減少、臨床症状、振戦、攻撃行動及び被毛着色が認  
22 められたが、死亡例はなかった。FOB において、80 ppm 投与群の雌雄で後肢握力  
23 低下、10 ppm 以上投与群の雌で軽度の体温低下が認められた。10 ppm 以上投与群  
24 の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（いずれも 20%以上）が認められた。

25 ChE 活性測定群において、検体投与の影響は認められなかった。

1 本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%  
2 以上）が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 1 ppm（雄：0.062 mg/kg 体重/  
3 日、雌：0.074 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

4 [参照 4（EPA）：18～19 頁]

## 6 (2) 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）[1989 年]

7 レグホン種ニワトリ（一群雌 12 羽）を用いた強制経口（原体：0、1、5 及び 10 mg/kg  
8 体重、溶媒：水）投与による 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。ま  
9 た、TOCP 投与による陽性対照群が設定された。

10 検体投与に関連した臨床所見は観察されなかったが、10 mg/kg 体重/日投与群で  
11 1 例が死亡し、検体投与に関連したものと考えられた。5 mg/kg 体重/日以上投与群  
12 で体重増加抑制傾向及び全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。体重増加  
13 抑制については、5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ対照群と比べて 42 及び  
14 92%の減少が観察されており、試験終了時には有意差のみられない変化であったも  
15 のの、検体投与の影響と考えられた。神経病理組織学的検査において、検体投与に  
16 関連した変化は認められなかった。

17 TOCP 陽性対照群では、全血 ChE 活性阻害、体重減少及び運動失調が認められ、  
18 脳、坐骨神経及び脊髄に組織学的変化が認められた。

19 本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群で全血 ChE 活性阻害（20%以上）  
20 等が認められたので、無毒性量は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

21 [参照 4（EPA）：17 頁]

【事務局より】EPA の資料には、亜急性遅発性神経毒性の有無について明確な判断が記  
載されていないのですが、どのように判断すればよいでしょうか。

EFSA の資料（参照 6）の 14 及び 63 頁には、「オキシデメトンメチルによりニワト  
リにおいて急性及び亜急性遅発性神経毒性を示す症状、機能変化及び病理組織学的への  
影響は認められなかった」という記載があります。

### 【義澤専門委員より】

10 mg/kg 体重/日投与群の死亡例に症状・病理変化がみられていないようですので、  
「本試験では亜急性遅発性神経毒性は見られなかった」と記載できるのではないでしょ  
うか。

でも、神経系の病理変化の grade が高用量群で僅かに投与群で増加し、equivocal だ  
とも記載されています。本来は、試験追加すべきですね。

EFSA の資料の記載ですが、急性遅発性神経毒性試験では明らかに神経毒性が認めら  
れていると思いますが.....。

### 【相磯専門委員より】

本試験は ODM の投与用量が少々高めに設定され、急性毒性症状が ODM 投与群に発  
現したと考えます。

判断根拠：EPA の資料（参照 4：17 頁）に、「少々高い用量で試験を行ったが、ニワトリを用いた神経毒性試験としては適切と考えられると」記載されています。

EFSA もこの点を斟酌して「オキシデメトンメチルによりニワトリにおいて急性及び亜急性遅発性神経毒性を示す症状、機能変化及び病理組織学的への影響は認められなかった」と記載したのではないかと考えます。

1

### 2 (3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）[報告年不明]

3 ウサギ（品種及び匹数不明、雌雄）を用いた経皮（原体：0、2 及び 20 mg/kg 体  
4 重/日、2 日後に 0、0.5 及び 5 mg/kg 体重/日に変更、6 時間/日）投与による 21 日  
5 間亜急性経皮毒性試験が実施された。

6 投与開始 2 日後に 20 及び 2 mg/kg 体重/日投与群で筋の振戦が認められたため、  
7 投与量に変更された。

8 5 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害が、同群の雌で脳  
9 ChE 活性阻害（いずれも阻害率不明）が認められた。（参照 5）

[参照 5（APVMA）：7 頁]

10

11

## 12 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### 13 (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）[1984 年]

14 ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた強制経口（51.1%MIBK 溶液：0、0.0125、  
15 0.125 及び 1.25 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

16 赤血球 ChE 活性は、0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で統計学的に有意な  
17 阻害（20～52%）が認められた。【西川専門委員修文】

18 脳 ChE 活性は、1.25 mg/kg 体重/日投与群の雄（45%）及び 0.125 mg/kg 体重/  
19 日以上投与群の雌（12～46%）で統計学的に有意な阻害が認められた。

20 本試験において、0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害  
21 （20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.0125 mg/kg 体重/日である  
22 と考えられた。（参照 4）[参照 4（EPA）：5～6 頁]

23

24 <豪州>

25 イヌに最大 2.5 mg/kg 体重/日で 1 年間投与した試験において、2.5 mg/kg 体重/  
26 日投与群でのみ赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量は 0.25  
27 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）[参照 5（APVMA）：7 頁]

【事務局より】豪州の資料の投与量は、濃度で補正されていないと考えられます。  
実際の無毒性量は、0.125 mg/kg 体重/日であると考えられます。

28

### 29 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[1984 年]

30 Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、ChE 測定群：一群雌雄各 5 匹）を用

1 いた混餌（52%MIBK 溶液：0、0.57、4.6 及び 52 ppm）投与による 2 年間慢性毒  
2 性/発がん性併合試験が実施された。

3 52 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量増加が認められた。同群で脳絶  
4 対及び比重量増加、雄で精巣絶対重量増加（統計学的有意差なし）が、雌で網膜変  
5 性増加（統計学的有意差なし）が認められた。

【義澤専門委員より】

卵巣も変化があるのでは (equivocal ですが)。

6 赤血球 ChE 活性は、4.6 ppm 以上投与群で統計学的に有意な阻害が認められ、  
7 試験終了時、52 ppm の雄及び雌でそれぞれ 83 及び 84%、4.6 ppm 投与群の雄及  
8 び雌でそれぞれ 54 及び 61%阻害された。

9 脳 ChE 活性は、全投与群で統計学的に有意な阻害が認められ、試験終了時、52  
10 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 86 及び 84%、4.6 ppm 投与群の雄及び雌でそれ  
11 ぞれ 53 及び 50%阻害された。【西川専門委員より：波下線部は念のため？】

12 検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

13 本試験において、4.6 ppm 以上全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害  
14 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.57 ppm (雄：0.027 mg/kg  
15 体重/日、雌：0.036 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められな  
16 かった。(参照 4、5)

17 [参照 4 (EPA) : 3~4 頁、参照 5 (APVMA) : 7 頁]

【事務局より】豪州の資料は詳細が不明なのですが、米国資料に記載されている試  
験と同じ試験と考えました。豪州ではこの試験の無毒性量を基に ADI が設定され  
ています。

18  
19 <米国>

20 赤血球 ChE 活性は、4.6 ppm 以上投与群で統計学的に有意な阻害が認められ、  
21 試験終了時、52 ppm の雄及び雌でそれぞれ 83 及び 84%、4.6 ppm 投与群の雄及  
22 び雌でそれぞれ 54 及び 61%阻害された。

23 脳 ChE 活性は、全投与群で統計学的に有意な阻害が認められ、試験終了時、52  
24 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 86 及び 84%、4.6 ppm 投与群の雄及び雌でそれ  
25 ぞれ 53 及び 50%、0.57 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 8.3 及び 8.0%阻害され  
26 た。

27 検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

28 本試験において、52 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一  
29 般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 4.6 ppm (雄：0.224 mg/kg 体重/日、雌：0.284  
30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、全投与群の雌雄で統計学的に有意な  
31 脳 ChE 活性阻害が認められたので、ChE 活性に関する無毒性量は雌雄とも 0.57  
32 ppm 未満 (雄：0.027 mg/kg 体重/日未満、雌：0.036 mg/kg 体重/日未満) である

1 と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4）

2 [参照 4（EPA）：3～4 頁]

【義澤専門委員より】

米国の評価ですが、私たちの基準では、0.57ppm は(-)ですね。

【事務局より】

少々わかりづらい書き方ですみません。

本評価書はほとんど EPA の資料を参考に記載しているのですが、資料の記載そのままでは本調査会の基準と異なるので、本調査会の基準で整理した内容を最初に記載し、EPA 資料における無毒性量が異なる場合は、<米国>として元の試料の記載を示してあります。他の試験も同じです。

3

4 **（3）2 年間発がん性試験（マウス）[1992 年]**

5 ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、3、15 及び 50 ppm）

6 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

7 50 ppm 投与群の雌雄で間代性痙攣が、15 ppm 投与群の雌雄で耳介に炎症、潰瘍

8 及び表皮肥厚棘細胞症が、雄で精巣上体の上皮細胞空胞化が認められた。

【義澤専門委員より】

15 ppm 投与群で認められた「耳介の炎症、潰瘍及び棘細胞症」が 50 ppm 群ではみられていないのかどうか確認すること。

【事務局より】

元になる資料は参照 4（EPA）ですが、「At the mid-dose level, increased incidence of inflammation . . .」としか記載がないので、50 ppm 投与群で認められたか、不明です。

【義澤専門委員より】

精巣上体の上皮細胞空胞化について：亜急性毒性試験・発がん性試験の中で、精巣上体の変化がこの試験のみしか観察されていません。他の試験では、精巣上体が病理検査されていなかった可能性があるのかもしれませんが(実施された時期が古いので)。

【相磯専門委員より】

acanthosis の日本語訳を棘細胞症から表皮肥厚と修文しました。

日本医学会医学用語辞典、日本医学会医学用語管理委員会編、1991、南山堂によると acanthosis 表皮肥厚〔症〕、有棘層肥厚、アカントーシス となっています。

15 ppm 投与群の雌雄に認められた耳介の炎症、潰瘍は、中間用量群だけの変化で投与用量との相関は無いと考えられますが、この変化を無毒性量の判断根拠の一つとしてとりあげていいか？ 確かに参照 4（EPA）：5 頁には無毒性量の判断根拠の一つとしてとりあげています。

9 赤血球 ChE 活性は、50 ppm 投与群の雌雄で 39～48%、15 ppm 投与群の雌雄で

10 25～40%阻害された。脳 ChE 活性は、50 ppm 投与群の雌雄で 63～73%、15 ppm

1 投与群の雌雄で 48～51%阻害された。

2 検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変はなかった。

3 本試験において、15 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%  
4 以上）が認められたので、ChE 活性に関する無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.5  
5 mg/kg 体重/日、雌：0.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認めら  
6 れなかった。（参照 4、5）

7 [参照 4（EPA）：4～5 頁、参照 5（APVMA）：7 頁]

## 9 <米国及び豪州>

10 赤血球及び脳 ChE 活性は、全投与群で統計学的に有意に阻害された。赤血球 ChE  
11 活性は、50 ppm 投与群の雌雄で 39～48%、15 ppm 投与群の雌雄で 25～40%、3 ppm  
12 投与群の雌雄で 9～17%阻害された。脳 ChE 活性は、50 ppm 投与群の雌雄で 63  
13 ～73%、15 ppm 投与群の雌雄で 48～51%、3 ppm 投与群の雌雄で 11～17%阻害  
14 された。

15 検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変はなかった。

16 本試験において、15 ppm 投与群の雌雄で耳介の炎症、潰瘍等が認められたので、  
17 一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.5 mg/kg 体重/日、雌：0.6 mg/kg  
18 体重/日）であると考えられた。また、全投与群の雌雄で統計学的に有意な赤血球及  
19 び脳 ChE 活性阻害が認められたので、ChE 活性に関する無毒性量は雌雄とも 3  
20 ppm 未満（雄：0.5 mg/kg 体重/日未満、雌：0.6 mg/kg 体重/日未満）であると思  
21 えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、5）

22 [参照 4（EPA）：4～5 頁、参照 5（APVMA）：7 頁]

【事務局より】投与量の表記が異なるのですが、EPA 資料と APVMA 資料に記載されて  
いるものは同じ試験と考えました。

## 24 1 2. 生殖発生毒性試験

### 25 (1) 2 世代繁殖試験（ラット）①[1985 年]

26 Wistar ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（52.5%MIBK 溶液：0、  
27 1、10 及び 50 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

28 親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 17 に示  
29 されている。

30 親動物の受胎率は、対照群と統計学的有意差はなかったが、50 ppm 投与群での  
31 み、背景データより低い値であったことから、投与の影響であると判断した。

32 本試験において、親動物では 10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児  
33 動物では 10 ppm 以上投与群で低体重が認められたので、一般毒性の無毒性量は親  
34 動物の雌雄及び児動物の雌雄とも 1 ppm（0.025 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>）であると考えら

<sup>1</sup> 検体摂取量は純度を補正して推計した値【事務局より：脚注を加えました】

1 れた。また、50 ppm 投与群で受胎率低下 10 ppm 以上投与群で精巣上体の空胞化  
 2 が認められたので、繁殖毒性に関する無毒性量は 10 ppm (0.25 mg/kg 体重/日) 4  
 3 ppm (0.025 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

【長尾専門委員より】  
 「一般毒性」という語はこれまで繁殖試験の評価書では使われていません。「繁殖への影響」という表現が後にでてきますので、統一を図る意味でも一般毒性学的無毒性量という表現はしなくてもよいと思います。  
 「精巣上体の空胞化が認められたので、繁殖に関する無毒性量は・・・」とありますが、精巣上体（上皮細胞）の空胞化と繁殖への影響の関係は、この試験では明らかにされていません。「受胎率の低下」を繁殖への影響とする。  
 表 17：10 ppm 以上において、児動物の生存性低下を追記する(APVMA8 頁)。

4 (参照 4、5)  
 5 [参照 4 (EPA) : 8~9 頁、参照 5 (APVMA) : 8 頁]  
 6  
 7

表 17 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児：F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	50 ppm	・振戦 ・受胎率低下 ・平均産子数減少 ・精巣絶対重量減少	・振戦 ・体重増加抑制 ・受胎率低下 ・平均産子数減少	・受胎率低下 ・平均産子数減少 ・精巣絶対重量減少	・受胎率低下 ・平均産子数減少
	10 ppm 以上	・体重増加抑制 ・精巣上体上皮細胞空胞化	10 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・精巣上体上皮細胞空胞化	・体重増加抑制
	1 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10 ppm 以上	・低体重（哺育期間） ・生存性低下		・低体重（哺育期間） ・生存性低下	
	1 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

8  
 【事務局より】  
 文章のままではわかりづらいと考え、表を作成しましたが、本文中には世代や性別が明記されていない所見もあります。不明なものは両世代または雌雄両方に記載しました。ご確認下さい。  
 また、10 ppm 以上投与群で認められた精巣上体上皮細胞空胞化は、繁殖への影響としてよいでしょうか。  
 【義澤専門委員より】  
 『繁殖への影響』の定義は『受胎率や産仔数の変化』と考えるならば、繁殖への影響に関連する変化と考えざるを得ません。  
 しかし、本評価書のラット繁殖毒性試験で、精巣上体の空胞化は受胎率に影響を

あたえず、50 ppm 投与群の受胎率低下は雌への影響ではないか、と考察しています。これを信じるかどうかで、解釈が異なってきます。

今回の試験では、50 ppm で精巣絶対重量減少が観察され、精子形成への何らかの影響が危惧されます。精巣の病理検査で異常がみられなかったのだとは思いますが、当時は精巣のステージ分類などの詳細な検査は実施されていないため、本当に影響がなかったかどうかは分からない可能性があります。

なお、精巣上体上皮の空胞化は、estrogenic stimulation に関連した変化、methylchloride、testosterone 5 alfa reductase 阻害剤など種々の化学物質の毒性として報告されています（私も経験がございます）。

**【長尾専門委員より】**

本試験の 10 ppm 投与群で精巣上体上皮細胞空胞化が観察されているが、受胎率の低下はみられていない。また本評価書[14.(7)]の繁殖毒性試験において 50 ppm 群に空胞化がみられているが同群の雄の授胎率に影響はない。これらのことから「精巣上体上皮細胞空胞化は、繁殖への影響としなくてよい」と考えます。

1

2 **(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②[1990 年]**

3 SD ラット（匹数不明）を用いた混餌（50%MIBK 溶液：0、1、3、9 及び 50 ppm）  
4 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。また、別群を設け、オキシデメトンメチ  
5 ル原体（94.6%）又は MIBK が 50 ppm で混餌投与された。

6 親動物では、50 ppm 投与群（原体及び 50%MIBK 溶液）で体重増加抑制が認め  
7 られた。また、同群の両世代で受胎率低下が認められ、50%MIBK 溶液投与群では  
8 受胎率が 33～63%、原体投与群では 20～57%であった。雄で両世代全投与群全個  
9 体で精巣上体空胞化が認められた、雌では黄体数の減少及び性周期の延長が認めら  
10 れ、同群で平均産子数減少が認められた。

**【義澤専門委員より】**

雌雄ともに、性ホルモンへの影響が示唆されるかもしれません。

11 また、9 ppm 以上投与群の雄及び 3 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害（20%  
12 以上）、3 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められ  
13 た。

14 児動物では、50 ppm 投与群で哺育期間中の体重増加抑制が認められた。9 ppm  
15 投与群において、赤血球及び脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

16 本試験において、親動物では 3 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害  
17 （20%）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm（0.022 mg/kg 体重/日）で  
18 あると考えられた。児動物では、50 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、  
19 無毒性量は 9 ppm（0.19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、50 ppm 投与  
20 群で受胎率低下が認められたので、繁殖に関する無毒性量は 9 ppm（0.19 mg/kg  
21 体重/日）であると考えられた。



## 【長尾専門委員より】

50 ppm において受胎率低下がみられたことを追記する。それに伴い、繁殖に関する無毒性量は 9 ppm であることを記述する。

1

2

<米国及び豪州>

3

親動物では、50 ppm 投与群（原体及び 50% MIBK 溶液）で体重増加抑制が認められた。また、同群の両世代で受胎率低下が認められ、50% MIBK 溶液投与群では受胎率が 33～63%、原体投与群では 20～57%であった。雄で両世代全投与群全個体で精巣上体空胞化が認められた、雌では黄体数の減少及び性周期の延長が認められた。また同群で平均産子数減少が認められた。

8

親動物の ChE 活性は、1 ppm 以上投与群で阻害された。赤血球 ChE は、1 ppm 投与群の雌雄で 7～10%、脳 ChE 活性は、1 ppm 投与群の雌雄で 7～11% 阻害され、いずれも用量相関性に阻害率が高くなった。

10

11

児動物では、50 ppm 投与群で哺育期間中の体重増加抑制が認められた。赤血球及び脳 ChE 活性は、9 ppm 以上投与群で阻害が認められ、赤血球 ChE は 10～14%、脳 ChE は 8～12% 阻害された。

13

14

本試験において、親動物では 50 ppm 投与群の雌雄で受胎率の低下が、1 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められたので、親動物の一般毒性の無毒性量は 9 ppm (0.38 mg/kg 体重/日)、ChE に関する無毒性量は 1 ppm 未満 (0.043 mg/kg 体重/日) であると考えられた。児動物では、50 ppm 投与群で体重増加抑制が認められ、9 ppm 以上投与群で赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められたので、児動物の一般毒性の無毒性量は 9 ppm (0.38 mg/kg 体重/日)、ChE に関する無毒性量は 3 ppm (0.13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

20

21

(参照 4、5)

22

[参照 4 (EPA) : 9～10 頁、参照 5 (APVMA) : 8 頁]

23

24

### (3) 発生毒性試験 (ラット) [1985 年]

25

SD ラット（一群雌 42～45 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.5、1.5 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒不明）投与して発生毒性試験が実施された。母動物のうち、各群 5 匹を妊娠 16 日にと殺して赤血球及び脳 ChE 活性を測定した。また、各群 28 匹を妊娠 20 日にと殺し、残り（各群 9～12 匹）は分娩させて哺育 21 日まで観察した。

29

30

母動物では、4.5 mg/kg 体重/日投与群で振戦及び体重増加抑制が認められた。1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE (20%以上) 阻害、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

32

33

胎児及び児動物に検体投与の影響は認められなかった。

34

本試験における無毒性量は、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日未満、胎児及び児動物で本試験の最高用量 4.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められな

35

1 った。

3 <米国>

4 母動物では、4.5 mg/kg 体重/日投与群で振戦及び体重増加抑制が認められた。母  
5 動物の赤血球 ChE は、妊娠 16 日の 4.5 及び 1.5mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ  
6 56 及び 37%、妊娠 20 日の 4.5 mg/kg 体重/日投与群で 40%阻害された。母動物の  
7 脳 ChE 活性は、妊娠 16 日の 4.5、1.5 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 68、  
8 52 及び 21%、妊娠 20 日の 4.5、1.5 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 54、  
9 38 及び 19%阻害された。

10 胎児及び児動物に検体投与の影響は認められなかった。

11 本試験における無毒性量は、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日未満、胎児及び児動物で  
12 本試験の最高用量 4.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなか  
13 った。（参照 4）

14 [参照 4 (EPA) : 6~7 頁]

【義澤専門委員より】

参照 4 (EPA) : 26 頁に Long Evans rat の developmental study の記載があり  
ますが、どこにも詳細な記載はないですね。

#### 15 (4) 発生毒性試験（ウサギ）[1984 年]

16 American Dutch 種ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口  
17 (53.5%MIBK 溶液 : 0、0.05、0.2 及び 0.8 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験  
18 が実施された。母動物は妊娠 28 日まで飼育された。また、別群（一群雌 10 匹）に  
19 同じ用量で投与し、各群 5 匹ずつ妊娠 20 及び 28 日にと殺し、ChE 活性が測定さ  
20 れた。  
21

22 母動物で、妊娠 20 日に 0.8 mg/kg 体重/日投与群の赤血球及び脳 ChE 活性が統計  
23 学的に有意に阻害された（それぞれ 43 及び 21%阻害）。最終投与後 9 日哺育 9 日  
24 の赤血球及び脳 ChE 活性は、対照群と同等であった。【長尾専門委員修正：又は  
25 『妊娠 28 日』に修正する。】

26 胎児及び児動物では、0.8 mg/kg 体重/日投与群で軟組織に異常が認められたが、  
27 発生頻度は対照群と同じであり、用量相関性は認められなかった。全投与群で中手  
28 骨の骨化不全が増加した（対照群 : 4.2%、投与群 : 14.1~17.6%）が、明確な用量  
29 相関性は認められず、通常でもこの所見の発生頻度には変動が大きいことから、検  
30 体投与の影響である可能性は低いと考えられた。

【義澤専門委員より】

一般的な考え方かどうか？ 確認が必要です。

31 本試験における無毒性量は、母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、胎児及び児動物で本試  
32 験の最高用量 0.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 4、5)

[参照 4 (EPA) : 7~8 頁、参照 5 (APVMA) : 7 頁]

【事務局より】胎児及び児動物で毒性所見なしとしてよいでしょうか。

【長尾専門委員より】

本試験で用いた系統の背景データとの比較が好ましいが、中手骨骨化不全の頻度 14.1~17.6%は自然発生頻度の範囲内と考えられるので、胎児における毒性所見はなしと判断してもよいと思います。

### 13. 遺伝毒性試験

オキシデメトンメチルの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、SCE 試験及びコメットアッセイ、ラット肝一次培養細胞を用いた UDS 試験、ラット精巣一次培養細胞を用いたコメットアッセイ、チャイニーズハムスターを用いた小核試験、マウスを用いたスポットテスト、マウス及びラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。*in vitro* の試験の大部分及びマウスを用いたスポットテストで陽性の結果が得られた。

オキシデメトンメチルは、*in vitro* の試験系で遺伝毒性を示すことは明らかであった。しかし、*in vivo* の小核試験及び *in vivo/in vitro* コメットアッセイで陰性の結果が得られた。また、ラット及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験[11. (2) 及び(3)]では、ラット及びマウスとも発がん性は認められていない。

以上より、オキシデメトンメチルは、生体内において発がん性につながるような遺伝毒性はないと考えられた。(参照 4~6)

[参照 4 (EPA) : 11~14 頁、参照 5 (APVMA) : 8 頁、参照 6 (EFSA) : 13 頁]

表 18 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量*	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [1980 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	3,000~12,000 µg/プレート (+S9) 6,000~12,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性
	前進突然変異試験 [1984 年]	マウスリンフォーマ細胞 (L51778Y TK <sup>+/+</sup> )	2~50 µg/mL (+S9) 500~1,500 µg/mL (-S9)	陽性
	UDS 試験 [1988 年]	ラット肝一次培養細胞	~1,000 µg/mL	陰性
	染色体異常試験 [1988 年]	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	2,500~5,000 µg/mL(+S9) 500~1,000 µg/mL(-S9)	陽性

試験	対象	処理濃度・投与量*	結果	
染色体異常試験 [1987年]	チャイニーズハムスター 卵巢由来細胞 (CHO)	5,000 µg/mL(+S9) 1,000~2,000 µg/mL(-S9)	陽性	
SCE試験 [1988年]	チャイニーズハムスター 卵巢由来細胞 (CHO)	600~5,000 µg/mL (+S9) 80~600 µg/mL (-S9)	陽性	
コメット アッセイ [1995年]	チャイニーズハムスター 卵巢由来細胞 (CHO)	500~5,000 µg/mL (+S9) 2,000~5,000 µg/mL (-S9)	陽性	
コメット アッセイ [1995年]	ラット精巣一次培養細胞	2,000~5,000 µg/mL (-S9)	陽性	
<i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	コメット アッセイ [1995年]	SD ラット (雄 2 匹) (精巣一次培養細胞)	5、20、40 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 [1989年]	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (雌雄、匹数不明)	40 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	スポット テスト [1991年]	C57BL/6J マウス (雌) “T-stock”マウス (雄) (匹数不明)	①5、10、20 mg/kg 体重 ②12、16、20 mg/kg 体重 (妊娠 10 日、単回強制経口投与)	陽性
	優性致死 試験 [1988年]	ICR マウス (雄、匹数不明)	~4.5 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
	優性致死 試験 [1989年]	SD ラット (雄、匹数不明)	0.15~5.0 mg/kg 体重/日 (5 日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

\* : 試験されたうち、結果が示されている処理濃度及び投与量 (実際に試験で用いられた用量とは必ずしも一致しない)

#### 【事務局より】

精巣細胞を用いた遺伝毒性試験において陽性の結果が得られていることは、繁殖試験の結果との関連を考えるべきでしょうか。

オキシデメトンメチルの代謝物 M01、M02、M06 及び M07 の遺伝毒性試験が実施された (詳細不明)。M06 及び M02 は、*in vitro* で遺伝毒性を示したが、*in vivo* の試験では陰性の結果が得られた。M06 及び M07 は *in vitro* で細菌に対し変異原性があると考えられた。(参照 6) [参照 6 (EFSA) : 64 頁]

#### 14. その他の試験

##### (1) ChE 活性阻害試験 (14 日間強制経口投与 : ラット) [1987 年]

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 14 日間強制経口 (原体 : 0、0.15、0.45

1 及び 2.5 mg/kg 体重/日、溶媒：水）投与による ChE 活性阻害試験が実施された。  
2 試験期間中臨床症状は認められず、試験終了時の剖検時にも、毒性所見は認めら  
3 れなかった。

4 赤血球 ChE 活性は、試験 7 日目に全投与群で統計学的に有意に阻害されたが、  
5 20%以上の阻害は、0.45 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2.5 mg/kg 体重/日投与  
6 群の雌で認められた。試験 14 日目には、0.45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で  
7 20%以上の阻害が認められた。

8 脳 ChE 活性は、0.45 mg/kg 体重/日以上投与群で 20%以上阻害された。

9 (参照 4～6)

10 [参照 4 (EPA) : 20～21 頁、参照 5 (APVMA) : 7 頁、参照 6 (EFSA) : 12  
11 頁]

## 12

### 13 (2) ChE 活性阻害試験 (14 日間混餌投与：ラット) [報告年不明]

14 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 14 日間混餌 (原体：0、3、9 及び 50 ppm)  
15 投与による ChE 活性阻害試験が実施された。

16 試験期間中臨床症状は認められなかった。

17 赤血球 ChE 活性は、試験 7 及び 14 日目に 9 ppm 以上投与群の雌雄で 20%以上  
18 の阻害が認められた。

19 脳 ChE 活性は、3 ppm 以上投与群の雄及び 9 ppm 以上投与群の雌で 20%以上の  
20 阻害が認められた。(参照 4、6)

21 [参照 4 (EPA) : 21 頁、参照 6 (EFSA) : 12 頁]

### 22

### 23 (3) ChE 活性阻害試験 (14 日間経皮投与：ラット) [1987 年]

24 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 14 日間経皮 (原体：0、0.3、1.0 及び 5.0  
25 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による ChE 活性阻害試験が実施された。

26 試験期間中臨床症状は認められず、試験終了時の剖検時にも、毒性所見は認めら  
27 れなかった。

28 赤血球及び脳 ChE 活性は、5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で 20%以上の阻害が  
29 認められた。(参照 4、5)

30 [参照 4 (EPA) : 21～22 頁、参照 5 (APVMA) : 7 頁]

### 31

### 32 (4) 脳 ChE 活性阻害試験 (ラット) [1996 年]

33 脳 ChE 活性阻害について検討するために、SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用  
34 いた 90 日間の混餌 (原体：0、0.10、0.3、1.0、10 及び 80 ppm) 投与による ChE  
35 活性阻害試験が実施された。

36 脳 ChE 活性は、80 ppm 投与群の雌雄で 77～78%、10 ppm 投与群の雌雄で 49  
37 ～53%阻害された。1 ppm 以下では雌雄とも阻害は認められなかった。(参照 4)

38 [参照 4 (EPA) : 22 頁]

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

**(5) 雄繁殖試験（ラット）[1987 年]**

精巣上体空胞化の回復性並びに精子の数、形態及び運動性への影響を検討するために、SD ラット（一群雄 9～10 匹）に最長 8 カ月間混餌（原体：0、3、9 及び 50 ppm）投与する試験が実施された。

死亡率、臨床症状、体重、摂餌量及び精巣重量に検体投与の影響は認められなかった。

精子数及び運動性に、対照群と投与群で差は認められなかったが、異常精子及び運動性のない精子が多く、試験の精度が低くなったと考えられた。

**【義澤専門委員より】**  
適切な評価はできなかった と判断すべきです。

9 ppm 以上投与群で精巣上体空胞化が認められ、発生頻度及び重篤度に用量相関性が認められた。50 ppm で 6 カ月間投与した個体に、最長 5 カ月の回復期間を置いたところ、重篤度は減じたものの、完全な回復が見られない個体も認められた。病理組織学的に精巣には影響は見られなかった。

**【義澤専門委員より】**  
修正しました。  
精巣上体空胞化に関して、形態学的特徴が資料 5 (APVMA) の 8 頁に記載されています (参考まで)。

赤血球及び脳 ChE 活性は、全投与群で統計学的に有意に阻害され、赤血球 ChE は 12～53%、脳 ChE 活性は 15～78%阻害された。（参照 4）

[参照 4 (EPA) : 22～23 頁]

**(6) 精子の運動性の検討（ラット）[1991 年]**

精子の運動性への影響を検討するために、SD ラット（一群雄 10 匹）に最長 3 カ月間混餌（原体：0、3、9 及び 50 ppm）投与する試験が実施された。

体重増加抑制が認められた（用量不明）。

精子の運動性、精巣重量、精巣の病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

**【義澤専門委員より】**  
精子数は？

50 ppm 投与群で、精巣上体空胞化が全例に認められた。9 ppm 投与群では、投与 2 カ月後以降に、一群 1～3 例で空胞化が認められた。

全投与群で赤血球及び脳 ChE 活性が有意に阻害された（阻害率不明）。（参照 4）

[参照 4 (EPA) : 23～24 頁]

1 **(7) 雄ラットの繁殖性の検討繁殖毒性試験（ラット）[1992 年]**

2 2 世代繁殖試験①及び②[12. (1) (2)]で認められた受胎率の低下が雄親動物の障  
 3 害に起因したものが否かを検討するため受胎率への影響を検討するため、SD ラッ  
 4 ト（一群雄 10～30 匹）に 10 週間混餌（原体：0 及び 50 ppm）投与し、無処置非  
 5 投与の雌（一群 30 匹）と交配する試験が実施された。雌は、妊娠 20 日にと殺した。

6 交尾交配率、受胎率、着床前後の胚損失、腹あたり生存胎児数に検体投与の影響  
 7 は認められなかった。

8 投与群の雄全例に精巣上体上皮空胞化が認められた。

9 2 世代繁殖試験[12. (1) 及び(2)]で、50 ppm 投与群で受胎率及び児動物への影響  
 10 が認められたが、本試験から、それらは検体投与された雌への影響が原因であり、  
 11 雄への投与が原因ではないと考えられた。また、精巣上体空胞化は、受胎率に影響  
 12 しないと考えられた。（参照 4）

13 [参照 4 (EPA) : 24 頁]

**【事務局より】** 受胎率の低下について、(7) を結論としてよろしいでしょうか。

**【義澤専門委員より】**

今回の資料からは、この結論になると思います。

12. (1) 及び(2)の結果から、性ホルモンへの影響が示唆されるかもしれません。

本来ならば、雌雄での性ホルモンへの影響、精巣のステージ分類等のデータが必要だ  
と思います。

**【長尾専門委員より】**

(7) を結論として問題ないと思います。

本文修正しました。

[12. (1) (2)]のような「繁殖試験」とは試験法が異なるので、たとえば「雄ラットの  
繁殖性の検討」などのタイトルが好ましいと思います。また、「受胎率への影響を検討  
するため…」は「先に行われた繁殖毒性試験においてみられた受胎率の低下が雄親動物  
の障害に起因したものが否かを検討するため…」など、試験の目的・内容がある程度分  
かるような記述にすることが好ましいと思います。

14  
 15 **(8) ヒト志願者における反復投与試験[1947 年]**

16 ヒトにおける血漿及び赤血球 ChE 活性への影響を検討するために、ヒト志願者  
 17 (性別、年齢等不明) へのオキシデメトンメチル投与（カプセル経口投与又はコー  
 18 ン油懸濁液投与）による単回又は反復投与試験が実施された。

19 予備試験として、1 名に 0.4 mg/kg 体重/日で 5 日間経口投与された。

20 単回投与試験として、7 名に 0.0125、0.025、0.05、0.25、0.5、1.0 及び 1.5 mg/kg  
 21 体重で投与された。反復投与試験として、4 名に 0.05 mg/kg 体重/日で 25～30 日、  
 22 2 名に 0.05 mg/kg 体重/日で 60 日、1 名に 0.1 mg/kg 体重/日で 120 日投与された。  
 23 ChE 活性は、いずれも投与前の値と比較された。

1 予備試験では、投与 24 時間後に、血漿及び赤血球 ChE 活性はそれぞれ 50 及び  
2 35%阻害された。

3 単回投与群では、1.0 mg/kg 体重投与時に血漿及び赤血球 ChE 活性がそれぞれ  
4 18 及び 14%阻害されたため、無影響量は 0.5 mg/kg 体重と考えられた。【西川専  
5 門委員より：波下線部は削除では？】

6 0.05 mg/kg 体重/日で 30～60 日間反復投与された試験では、血漿及び赤血球 ChE  
7 活性はいずれも阻害されなかった。0.1 mg/kg 体重/日で 120 日間反復投与された試  
8 験では、血漿 ChE 活性は投与開始後 2 週間以内に 40%の阻害が認められ、赤血球  
9 ChE 活性は投与開始後 60～120 日に 50%阻害された。

10 いずれの試験でも、コリン作動性の症状は認められなかった。

11 本試験において、0.1 mg/kg 体重/日で 60 日間投与時に赤血球 ChE 活性阻害 (20%  
12 以上) が認められたので、無毒性量は 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。

13 (参照 4)

14 [参照 4 (EPA) : 24～25 頁]

15 【義澤専門委員より】

本試験での亜急性 NOEL を明記する必要はないですか。

16 【事務局より】

追記しました。必要なければ削除します。

17 (9) *in vitro* ChE 活性阻害試験 (原体及び代謝物) [報告年不明]

18 オキシデメトンメチル (原体)、代謝物 M06 及び M07 を用いて、*in vitro* ラッ  
19 ト脳 ChE 活性阻害試験が実施された。

20 脳 ChE 活性に対する IC<sub>50</sub> は、オキシデメトンメチルで  $2.71 \times 10^{-6} \text{M}$  であったが、  
21 代謝物 M06 及び M07 は  $1.0 \times 10^{-9} \sim 1.0 \times 10^{-4} \text{M}$  の範囲で、脳 ChE 活性阻害を示  
22 さなかった。(参照 4) [参照 4 (EPA) : 25 頁]



1 **III. 食品健康影響評価**

2 農薬「オキシデメトンメチル」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定  
3 されており、JMPR、米国、豪州及び EU が行った評価を基に食品健康影響評価を実  
4 施した。食品安全委員農薬専門調査会では、参照した資料には、評価にあたって必要  
5 な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

6 オキシデメトンメチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された  
7 オキシデメトンメチルは、89%以上吸収されると考えられた。主要排泄経路は尿中で  
8 あり、主要代謝物は M03 及び M04 であった。

9 りんご、キャベツ及びてんさいを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内におけ  
10 る推定代謝経路は、側鎖のイオウの酸化による M01 の生成、エステル基の脱メチル  
11 化、P-S 結合の加水分解に続く酸化であると考えられた。代謝物で 10%TRR を超過  
12 するものはなかった。【上路専門委員修文】

13 各種毒性試験結果から、オキシデメトンメチル投与による影響は、主に ChE 活性  
14 阻害であると考えられた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性  
15 は認められなかった。

16 繁殖試験において、受胎率低下、精巣重量減少、精巣上体上皮空胞化等の影響が認  
17 められた。

**【義澤専門委員より】**

EFSA では卵巣の影響も議論されています。いずれの変化もメカニズム並びにヒト  
へのリスクは不明と記載されています(参照 6 : 14 頁)。どこかに記載する必要はない  
ですか。

18 繁殖能に対する影響は、ChE 活性阻害が認められるより高い用量で認められた。ま  
19 た、精巣上体空胞化が、受胎率低下に影響しないと考えられたの直接の原因ではな  
20 かった。

**【事務局より】** 神経毒性に関してはどのように判断できるでしょうか。  
繁殖に関する考察は、参照 4 : 1 頁、参照 6 : 13 頁等に記載されています。

**【義澤専門委員より】**

修文しました。（『受胎率低下の直接の原因ではなかった』→『受胎率低下に影響  
しないと考えられた』）

急性遅発性神経試験では positive と考えられませんか？

**【相磯専門委員より】**

8. (4) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）[1984 年]で「遅発性神経毒性が認  
められた」と記載して良いとコメントをしました。すなわち、「オキシデメトンメチ  
ル」に神経毒性が認められたと考えています。

21 各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をオキシデメトンメチル（親化合物  
22 のみ）及び代謝物 M01 と設定した。

**【事務局より】**

暴露評価対象物質に関しては、豪州では M02 は動物体内、植物体内で生成しないことと、M02 が農薬登録されていないため、オキシデメトンメチルと M01 の合計で評価しています（参照 5：11 頁）。EFSA では、リスク評価のための暴露評価対象物質にオキシデメトンメチル、M01、M06 及び M07 を含めるよう提案していますが、モニタリングの対象物質はオキシデメトンメチル及び M01 としています。（参照 6：2～3、38～39 頁）

JMPR では、オキシデメトンメチル、M01 及び M02 を MRL の対象にしています。

**【上路専門委員より】**

M01 がキャベツで 8%TRR 検出されていますが毒性に関する情報は？

なお、本剤の残留分析では親化合物と M01 は分離できないため、両者を一括して評価対象物質にすべきと考えます。

**【事務局より】**

JMPR では、オキシデメトンメチル、M01 及び M02 に対し、グループ ADI を設定しており、M01 の毒性データもあるようです。

- 1 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 19 に示されている。
- 2 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.0125 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、
- 3 安全係数 100 で除した 0.00012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

5

ADI	0.00012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.0125 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

6

**【事務局より】** イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験では、0.125 mg/kg 体重/日投与群で赤血球 ChE 活性が 20%以上阻害されていますので、農薬専門調査会の判断基準でも無毒性量は 0.0125 mg/kg 体重/日になると考えられましたので、上記のように記載しました。

**【義澤専門委員より】**

了解しました。

7

1 <EPA>

cRfD	0.000125 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.0125 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

[参照 4 (EPA) : 28 頁]

2

3

4 <豪州>

ADI	0.0003 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.027 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

[参照 5 (APVMA) : 8 頁]

5

6

7 <欧州>

ADI	0.0003 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.03 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

[参照 6 (EFSA) : 64 頁]

8

**【義澤専門委員より】**

参考までに EPA Amendment to the 2002 Oxydemeton-methyl IRED and the Interim Reregistration Eligibility Decision for Oxydemeton-methyl (ODM) 46頁では、endocrine disruptionも懸念していたようです。その後、情報はございますか？

**5. Endocrine Disruption**

Exposure to ODM results in reproductive effects in nontarget animals. In

mammalian studies, dietary exposure of rats to ODM reduced the ratio of the number of pregnant females to the number of females mated (fertility index), reduced the ratio of the number of pups alive after 5 days to the number of pups born (viability index), reduced ovarian and testicular weights, and increased the length of estrous cycles. Histological changes in reproductive organs included increased incidence of epididymal vacuolation in corpus epididymis of males and decreased number of corpora lutea in the ovaries of females. Additionally, in avian reproduction studies, dietary exposure to technical grade ODM resulted in increased numbers of eggs laid per hen and reduced 14-day survivor weight. In chronic studies of freshwater invertebrates, technical grade ODM had a significant effect on the number of young produced per adult.

Although there is insufficient evidence from mammalian studies to support classifying ODM as an endocrine disruptor in humans, the endocrine disrupting potential of ODM in other species is uncertain. To assess endocrine disrupting potential in humans, the Agency relies on a weight-of-evidence approach. To assess endocrine disrupting potential in wildlife, the Agency relies on specific effects as triggers. Following exposure to ODM, observed effects included reduced number of young in mammals, birds and aquatic animals, reduced testicular and ovarian weights in mammals, and increased length of estrous cycles. Although it is not known whether the reproductive effects observed in ODM-treated animals result from changes in endocrine-mediated pathways, these reproductive effects raise the concern that ODM may disrupt endocrine function in wildlife.

1  
2  
3

1

表 19 各機関における評価結果及び各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			米国	豪州	欧州	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 1, 10, 80 ppm 雄：0, 0.062, 0.62, 5.4 雌：0, 0.074, 0.75, 6.6	雄：0.062 雌：0.074  雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害			雄：0.062 雌：0.074  雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20% 以上）
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0, 20, 200 ppm 雄：0, 0.027, 0.224, 3.04 雌：0, 0.036, 0.284, 3.60	一般毒性 雄：0.224 雌：0.284  雌雄：体重増加抑制  ChE 活性 雄：－ 雌：－  雌雄：脳 ChE 活性阻害 （発がん性は認められ ない）	雌雄：0.027  雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害  （発がん性は認められ ない）	雌雄：0.03  脳及び血液 ChE 活性 阻害  （発がん性は認めら れない）	雄：0.027 雌：0.036  雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20% 以上）  （発がん性は認めら れない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			米国	豪州	欧州	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2 世代 繁殖試験 ①	0、1、10、50 ppm ----- 0、0.05、0.5、2.5 (実際の投与量*： 0、0.025、0.25、 1.25)	親動物、児動物及び繁殖 雌雄：0.025  親動物 雌雄：体重増加抑制  児動物：低体重  繁殖毒性： 精巣上体空胞化	/	(試験詳細不明) 親動物：0.15 繁殖：0.45 児動物：0.45	親動物、児動物及び繁殖 雌雄：0.025  <u>繁殖毒性：0.25</u>  親動物 雌雄：体重増加抑制  児動物：低体重  繁殖毒性： <u>受胎率低下</u> <u>精巣上体空胞化</u>
	2 世代 繁殖試験 ②	0、1、3、9、50 ppm (50%MIBK) 50 ppm (原体) ----- 0、0.043、0.13、 0.38、2.1 (実際の投与量*： 0、0.022、0.07、 0.19、1.05) 原体投与群：2.1	親動物及び児動物： 0.19  親動物 ChE 活性： 0.022 児動物 ChE 活性： 0.07  親動物：受胎率低下 親動物 ChE 活性：赤血 球及び脳 ChE 活性阻害 児動物：体重増加抑制 児動物 ChE 活性：赤血 球及び脳 ChE 活性阻害	親動物：－  児動物：0.07  親動物：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 児動物：赤血球及び脳 ChE 活性阻害	親動物 雌雄：0.022 児動物：0.19  <u>繁殖毒性：0.19</u>  親動物 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上)  児動物：体重増加抑制  <u>繁殖毒性：受胎率低下</u>	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			米国	豪州	欧州	食品安全委員会 農薬専門調査会
	発生毒性 試験	0、0.5、1.5、4.5	母動物：0.5 胎児：4.5  母動物：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	1 (詳細不明)	母動物：<0.5 児動物：4.5	母動物：0.5 胎児及び児動物：4.5  (催奇形性は認められない)
マウス	2年間 発がん性 試験	0、3、15、50 ppm 雄：0、0.5、2.3、7.8 雌：0、0.6、2.9、8.9	一般毒性 雄：0.5 雌：0.6  雌雄：耳介の炎症、潰瘍等  ChE 活性 雌雄：－  雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害	最高用量 15 mg/kg 体重/日で発がん性は認められない。	/	雄：0.5 雌：0.6  雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			米国	豪州	欧州	食品安全委員会 農薬専門調査会
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.05、0.2、0.8	母動物：0.2 胎児：0.8  母動物：脳及び ChE 活 性阻害 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)	0.4 (実際の投与量 0.2)  母動物：ChE 活性阻害 胎児：毒性所見なし	母動物：0.4 (実際の投与量 0.2)  胎児：>1.6 (実際の投 与量>0.8)	母動物：0.2 胎児及び児動物：0.8  (催奇形性は認めら れない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0、0.0125、0.125、 1.25	雌雄：0.0125  雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害	雌雄：0.25 (実際の投 与量 0.125)  雌雄：血漿、脳及び赤 血球 ChE 活性 阻害	0.1  脳及び血液 ChE 活性 阻害	雌雄：0.0125  雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害
ADI (cRfD)			NOAEL：0.0125 UF：100 cRfD：0.000125	NOEL：0.027 SF：100 ADI：0.0003	NOAEL：0.03 SF：100 ADI：0.0003	NOAEL：0.0125 SF：100 ADI：0.000125
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試 験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒 性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性 試験

1 注) 斜線：試験記載なし \*：推定値  
2 NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 LOEL：最小影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 ADI：一日摂取許容量  
3

**【事務局より】**

一部試験で、投与量に関して検体濃度の補正をしていないと思われるものがあります(ラット及びウサギの発生毒性試験等)。  
( ) 内に実際の投与量、と記載しましたが(表中\*)、事務局で推測したものです。確認しているものではないので、記載す  
べきか、ご検討下さい。



【義澤専門委員より】

脚注に「推定値」と明記する必要あり。

## 1 &lt;別紙1：代謝物/分解物略称&gt;

記号	略号	化学名
M01	demeton-S-methylsulphon	S-[2(ethylsulfonyl)ethyl]O,O-dimethylphosphorothioate
M02	demeton-S-methyl	S-[2(ethylthio)ethyl]O,O-dimethylphosphorothioate
M03		1-(ethylsulfinyl)-2-(methylsulfinyl)ethane
M04		1-(ethylsulfonyl)-2-(methylsulfinyl)ethane
M05		1-(ethylsulfonyl)-2-(methylsulfonyl)ethane
M06		O-methyl-S-[2(ethylsulfinyl)ethyl] phosphorothioate
M07		O-methyl-S-[2(ethylsulfonyl)ethyl] phosphorothioate
M08		demethyl-demeton-S-methyl
M09		2-ethylsulfinyl ethane sulfonic acid
M10		2-ethylsulfonyl ethane sulfonic acid
M11		bis-2-[(ethylsulfinyl)-ethyl]disulfide
M12		2-hydroxy-3-[(2-ethylsulfinyl-2-ethyl)-thio]propionic acid
M13		2-hydroxy-3-[(2-ethylsulfonyl-2-ethyl)-thio]propionic acid
M14		2-hydroxy-3-[(2-ethylsulfonyl-2-ethyl)-sulfinyl]propionic acid
M15		bis[2-(ethylsulfonyl)ethyl] disulfide
M16		1-(ethylsulfinyl)-2-(methylthio)ethane
M17		2-ethylsulfinyl-ethanol
M18		2-ethylsulfonylethanol
M19		2-ethylsulfinylethylene
M20		S-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]phosphorothioate
M21		2-ethylsulfinyl-ethyl mercaptan
M22		2-ethylthio ethane sulfonic acid
M23		2-(ethylsulfinyl)ethyl [2-(ethylsulfonyl)ethyl disulfide
M24		1-(ethylsulfonyl)-2-(methylthio)ethane
DMP		dimethyl phosphate
DMPT		dimethyl phosphorothioate

## 2

【事務局より】各化合物の化学名は、参照6の96頁に基づいて記載しました。また、参照6、96頁にない化合物は、参照2の492～493頁に基づいて記載しました。

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIBK	メチルイソブチルケトン
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PAM	プラリドキシム
TAR	総投与 (処理) 放射能
TOCP	リン酸トリ- $\sigma$ クレジル
TRR	総残留放射能

1 <参照>

- 2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する  
3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 JMPR: “Oxydemeton-methyl” Pesticide residues in food—2004 evaluations.  
5 Part I. Residues. p. 491 – 532 (2005)
- 6 3 JMPR: “Oxydemeton-methyl” Pesticide residues in food—1998 evaluations.  
7 Part I. Residues. p. 993 – 1072 (1999)
- 8 4 US EPA: OXYDEMETON-METHYL: Revised HED Toxicology Chapter for the  
9 Reregistration Eligibility Decision (RED) Document. Chemical No.058702.  
10 Case No.0258. Barcode D258941 (1999)
- 11 5 Australia APVMA: Public Release Summary on Evaluation of the new active  
12 OXYDEMETON-METHYL in the product METASYSTOX R SYSTEMIC  
13 INSECTICIDE (1999)
- 14 6 EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment  
15 of the active substance “oxydemeton-methyl” (2006)
- 16 7 食品健康影響評価について  
17 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-oxydemeton-methyl-210209.pdf>)
- 18 8 第 273 回食品安全委員会  
19 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai273/index.html>)
- 20 9 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
21 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai38/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai38/index.html))
- 22